

**Динамика изменения минеральной плотности костей у женщин
репродуктивного периода с гипозстрогенией медикаментозного генеза**

Новикова В. А.

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ

(зав. кафедрой – д.м.н., профессор О. К. Федорович), г. Краснодар

Россия, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Седина, 4

Остеопороз (ОП) – является системным метаболическим заболеванием скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов. (Международные конференции по ОП в Копенгагене (1990 г.) и Гонконге (1993 г.) [6]. Повышенная хрупкость способствует формированию микро- и макропереломов при неадекватной травме или нагрузке: тряская езда стоя в общественном транспорте, ротация позвоночника при резком повороте туловища, поднятие тяжести в согнутом положении, падение, связанное с препятствием (ступенька, «порожек», приподнятый край ковра, провода в помещении). Патологический перелом происходит в трабекулярной костной ткани, метаболически более активной и, следовательно, в большей степени подвергающейся резорбтивным изменениям. Типичная локализация остеопоротического перелома – дистальный отдел предплечья (перелом Коллиса), проксимальный отдел бедра (шейка бедра, чрезвертельная область), компрессионные переломы тел позвонков [1,2].

Согласно общепринятой классификации, одним из вариантов вторичного остеопороза считается ятрогенный остеопороз, возникающий на фоне приема гонадотропинов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, производных фенотиазина и проч. снижение продукции половых гормонов, мощных анаболиков для формирования скелета, имея бессимптомное течение, приводит к развитию остеопенического синдрома [1, 6, 7,8].

Цель настоящего исследования: оценить изменение минеральной плотности костей у женщин репродуктивного периода с гипозстрогенией медикаментозного генеза.

Материалы и методы исследования: проведено комплексное клинко-лабораторное обследование 300 женщин репродуктивного периода с эстрогенозависимой гинекологической патологией (миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия) на фоне проведения патогенетической эстрогеносупрессорной терапии.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие доброкачественного гиперпластического процесса в органах репродуктивной системы.

Критерии исключения из исследования: 1) наличие патологии, приводящей к вторичному остеопорозу: заболевания эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко–Кушинга), тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет (инсулинзависимый), гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность); ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит); заболевания органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени); заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони); заболевания крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы); другие заболевания и состояния (иммобилизация, хронические обструктивные заболевания легких, алкоголизм, нервная анорексия, трансплантация органов); генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, гомоцистинурия и лизинурия); длительный прием таких медикаментов, как кортикостероиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны.

2) наличие противопоказаний к применению бисфосфонатов, кальцитонина, витамина D.

В зависимости от принимаемого препарата в качестве эстрогеносупрессорной терапии, сформированы 3 клинические группы.

I группа – 20 женщин, принимающих гестагены

II группа - 20 женщин, принимающих агонисты гонадолиберина

III женщин – 20 женщин, принимающих антагонисты гонадотропинов

В контрольную, **IV, группу** включены 50 женщин, не принимающих эстрогеносупрессорную терапию.

Средний возраст женщин составлял $37 \pm 2,5$ года. Обследование проводилось в течение двух лет: 6 месяцев на фоне эстрогеносупрессорной терапии и 18 месяцев после её проведения. Эстрогенсупрессорная фармакотерапия женщинам с миомой матки проводилась агонистами гонадолиберина и антагонистами гонадотропных гормонов, так как прогестерон 1) способен индуцировать продукцию факторов роста и их рецепторов в миоме, 2) содержание прогестероновых рецепторов в миоме выше, чем в обычном миометрии, и 3) этиопатогенетическая роль прогестерона в развитии миомы матки

подтверждается высоким митотическим индексом в клетках ткани миомы в лютеиновую фазу, 4) стимулирует экспрессию онкопротеина Bcl-2, ингибирующего апоптоз клеток миомы матки.

У женщин I группы подавление функции яичников проводилось гестагенами (Дюфастон 30 мг/сут с 5-го по 25-й дни менструального цикла в течение 6 месяцев) - I группа.

У женщин II группы подавление функции яичников проводилось агонистами гонадолиберина (Золадекс 3,6 мг/мес в течение 6 месяцев) - II группа.

У женщин III группы подавление функции яичников проводилось антагонистами гонадотропных гормонов (Гестрион 2,5 мг дважды в неделю в течение 6 месяцев) - III группа.

Всем обследуемым женщинам предлагалось **тестирование на выявление факторов риска по развитию остеопороза** (табл. 1) и предварительному определению необходимости дополнительных методов исследования. Данное тестирование было апробировано нами у 2000 женщин, которые находились под наблюдением на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ППС КГМУ в течение 2 лет, которым по результатам теста производилось исследование минеральной плотности кости. Согласно данному тестированию у 65% женщин было подтверждено снижение минеральной плотности кости по денситометрии.

Табл. 1. Тест на выявление факторов риска по развитию остеопороза

№	Вопрос	Варианты ответов	Ваш ответ
1	Ваш возраст	Моложе 50 лет (1) Старше 50 лет (6)	
2	Уменьшался ли Ваш рост за последнее время	Да (4) Нет (1)	
3	Ваш вес	Менее 60 кг (6) 60-70 кг (3) свыше 70 кг (1)	
4	Есть ли у Вас хронические заболевания: почек, желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринные заболевания или заболевания костей, суставов	Да (6) Нет (1)	
5	Были ли у Вас переломы костей	Да (6)	

		Нет (1)	
6	Говорил ли Вам врач, что у вас остеопороз (истончение костей)	Да (4) Нет (1)	
7	Страдали ли ваши родители, родные братья, сестры остеопорозом	Да (4) Нет (1)	
8	Принимали ли Вы когда-нибудь кортикостероиды (стероиды) в виде инъекций или таблеток более 3 месяцев	Да (6) Нет (1)	
9	Проводилось ли Вам лечение голодом для снижения веса тела	Да (4) Нет (1)	
10	Сколько времени Вы ходите пешком каждый день	Менее получаса (3) До 1 часа (2) Более 1 часа (1)	
11	Употребляете ли Вы молочные продукты, сыры	Каждый день (1) Чрез день (2) 1 раз в неделю (3)	
12	Ваш рост	менее 155 см (4) 155-165 см (2) выше 165 см (1)	
13	Был ли перелом шейки бедренной кости у родителей или Ваших братьев, сестер в возрасте старше 50 лет	Да (8) Нет (1)	
14	В каком возрасте у Вас началась менструация	До 15 лет (1) После 15 лет (4)	
15	У Вас сейчас продолжается менструация	Да (1) У Вас менопауза (4)	
16	Если у Вас менопауза: у Вас физиологическая менопауза (после 50 лет), искусственная, развившаяся до 50 лет (после операции, на фоне приема препаратов)	Физиологическая (3) Искусственная (6)	
17	Принимали ли Вы женские половые гормоны до или в начале менструации	Да (1) Нет (3)	
18	Замечали ли Вы следующие симптомы во время менопаузы: приливы, депрессию, нарушение сна, повышение артериального, давления, чувство жара, повышенную потливость. Раздражительность	Да (3) Нет (1)	

19	Страдаете ли Вы в настоящее время болями в спине	Да (3) Нет (1)	
20	Курите ли Вы	Да (2) Нет (1)	
21	Употребляете ли Вы алкогольные напитки	Вообще не пью (0) < 1 раза в неделю (1) > 1 раза в неделю (2)	
22	Бывали ли Вы когда-нибудь прикованы к постели на период более 2 месяцев	Да (2) Нет (0)	

Интерпретация результатов:

До 40 баллов. В настоящее время риск развития остеопороза у минимален, так как отсутствуют его основные факторы

41-60 баллов. Рекомендуется денситометрическое исследование костной ткани для выяснения исходных данных по минеральной плотности костей, так как присутствует достаточно большое количество факторов риска развития остеопороза.

Более 61 балла. Необходимо пройти денситометрическое исследование костной ткани и проконсультироваться с врачом о необходимости проведения специализированной терапии, так как имеется высокий риск перелома костей.

Состояние минеральной плотности кости (МПКТ) оценивалось до лечения и через год на основании двухлучевой абсорбциометрии (DEXA), аппарат LUNAR . Определение МПК поясничных позвонков (L1-L4) и проксимального отдела бедренной кости: шейки бедра (Neck), большого вертела (Troch), межвертельной области (Inter), зоны Варда (Ward's) и проксимального отдела бедренной кости в целом (Total). Согласно Т-критерию (СО - стандартное отклонение) трактовалось состояние МПК:

<i>Норма</i>	Т-критерий выше -1,0 СО
<i>Остеопения</i>	Т-критерий между -1,0 СО и -2,5 СО
<i>Остеопороз</i>	Т-критерий ниже -2,5 СО
<i>Тяжелый остеопороз</i>	Т-критерий ниже -2,5 СО и указание на перенесенный низкотравматичный перелом

Результаты полученных исследований.

Согласно предлагаемому тестированию выяснялось, каков риск снижения минеральной плотности кости вплоть до развития остеопороза, остеопоротических переломов (табл. 2).

Вопрос «Ваш возраст» у всех женщин оценен в 1 балл, так как в исследование включались женщины репродуктивного периода.

Вопрос «Уменьшался ли Ваш рост за последнее время» отметили 2 (10%) женщины I группы, 3 (15%) женщины II группы, 2 (10%) женщины III группы, 5 (10%) женщин IV группы.

Исходный вес обследуемых женщин был менее 60 кг у 10 (50%) женщин I группы, у 8 (40%) женщин II группы, у 12 (60%) женщин III группы, у 8 (16%) женщин IV группы.

Вопрос «Есть ли у Вас хронические заболевания: почек, желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринные заболевания или заболевания костей, суставов» в 14 (70%) случаях оценен как 6 баллов в I группе, в 8 (40%) случаях II группы, в 5 (25%) случаях в III группе, в 25 (50%) случаях в IV группе.

Переломы костей в анамнезе отмечались у 6 (30%) женщин I группы, 5 (25%) женщин II группы, у 4 (20%) женщин III группы, у 5 (10%) женщин IV группы. У всех женщин переломы имели травматический характер.

До настоящего исследования остеопороз был диагностирован ранее у 2 (10%) женщин I группы, ни у одной женщины II и III групп, у 4 (8%) женщин IV группы. Верификация остеопороза производилась при помощи денситометрии в течение не более 2 лет от времени исследования.

Остеопороз был выявлен у ближайших родственников у 10 (50%) женщин в I группе, у 15 (75%) женщин во II группе, у 12 (60%) женщин III группы, у 22 (44%) женщин в IV группе.

Ни у одной женщины не отмечен прием кортикостероиды (стероиды) в виде инъекций или таблеток более 3 месяцев, так как прием кортикостероидов был критерием исключения женщин из проводимого исследования.

У обследованных женщин лечение голодом для снижения веса тела проводилось у 9 (45%) женщин в I группе, у 10 (50%) женщин во II группе, у 8 (40%) женщин III группы, у 15 (30%) женщин в IV группе.

Отражением гиподинамии у обследованных женщин явилось наличие пеших прогулок менее получаса в сутки у 18 (95%) в I группе, у 16 (80%) женщин во II группе, у 12 (60%) женщин III группы, у 35 (70%) женщин в IV группе.

Ежедневный прием молочные продуктов, сыров выявлен у 11 (55%) в I группе, у 6 (30%) женщин во II группе, у 12 (60%) женщин III группы, у 15 (30%) женщин в IV группе.

Рост менее 155 см выявлен у 4 (20%) в I группе, у 5 (25%) женщин во II группе, у 2 (10%) женщин III группы, у 10 (20%) женщин в IV группе.

Перелом шейки бедренной кости у родителей или Ваших братьев, сестер в возрасте старше 50 лет был у 7 (35%) в I группе, у 5 (25%) женщин во II группе, у 10 (50%) женщин III группы, у 11 (22%) женщин в IV группе.

Менархе после 15 лет отмечено у 6 (30%) в I группе, у 9 (45%) женщин во II группе, у 8 (40%) женщин III группы, у 13 (26%) женщин в IV группе.

Вопрос «Если у Вас менопауза: у Вас физиологическая менопауза (после 50 лет), искусственная, развившаяся до 50 лет (после операции, на фоне приема препаратов)» у всех женщин I, II, III групп оценен в 6 баллов, так как им планировалось создание фармакологической менопаузы сроком на 6 месяцев.

Применение КОК не применялись у 16 (80%) в I группе, у 19 (45%) женщин во II группе, у 17 (86%) женщин III группы, у 31 (62%) женщин в IV группе.

Такие жалобы, как приливы, депрессию, нарушение сна, повышение артериального, давления, чувство жара, повышенную потливость, раздражительность до эстрогеносупрессорной терапии отмечалось у 5 (25 %) в I группе, у 3 (15%) женщин во II группе, у 9 (45%) женщин III группы, у 6 (12%) женщин в IV группе.

Боли в спине отмечали 9 (45%) женщин в I группе, у 7 (35%) женщин во II группе, у 6 (35%) женщин III группы, у 33 (66%) женщин в IV группе.

Никотиновая зависимость выявлена у 4 (20%) женщин в I группе, у 2 (10%) женщин во II группе, у 8 (40%) женщин III группы, у 33 (66%) женщин в IV группе.

Прием алкогольных напитков более 1 раза в неделю отмечено у 5 (25%) женщин в I группе, у 12 (60%) женщин во II группе, у 3 (15%) женщин III группы, у 17 (34%) женщин в IV группе.

Имобилизация на период более 2 месяцев выявлена у 1 (5%) женщин в I группе, ни у одной женщины во II и IV группах, у 2 (6%) женщин III группы.

Суммируя полученные баллы, женщины были распределены внутри групп согласно риску формирования остеопороза. Результаты представлены в таблице.

Таблица 2. Риск формирования остеопороза у обследованных женщин

Баллы	I	%	II	%	III	%	IV	%
-------	---	---	----	---	-----	---	----	---

	группа N = 20		группа N = 20		группа N = 20		группа N = 50	
40 (риск минимален)	6	30	8	40	5	25	7	35
41-60 (высокий риск развития остеопороза)	7	35	10	50	10	50	10	50
Более 61 (высокий риск перелома костей)	7	35	2	10	5	25	3	15

Данные минеральной плотности кости (двухфотонной рентгеновской денситометрии).

Оценено изменение минеральной плотности у женщин с гипозестрогенной медикаментозного генеза.

У женщин I группы исходный уровень МПК (СО) составлял $-0,7 \pm 1,26$ [1,5; -2,3] (рис. 1). После терапии в течение 6 месяцев оценена МПК через год от начала лечения уровень МПК (СО) составлял $0,32 \pm 1,2$ [1,8; -1,8] (рис. 2). Выявлено увеличение МПК: $r = 0,49$, $p < 0,5$ (рис. 3)

Рисунок 1. Исходное состояние МПК у женщин I группы.

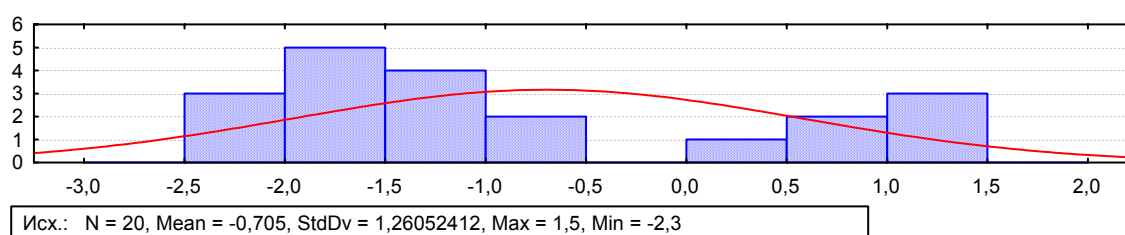


Рисунок 2. Состояние МПК через 1 год у женщин I группы.

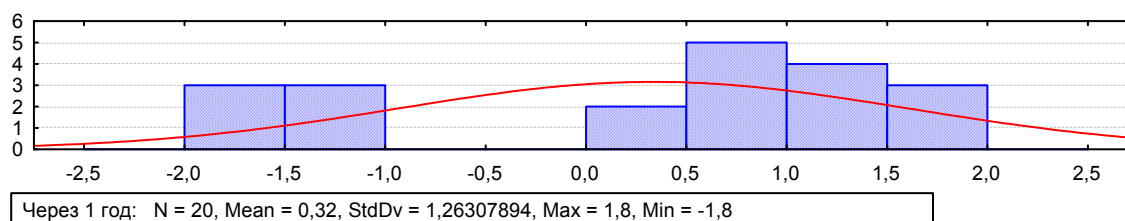
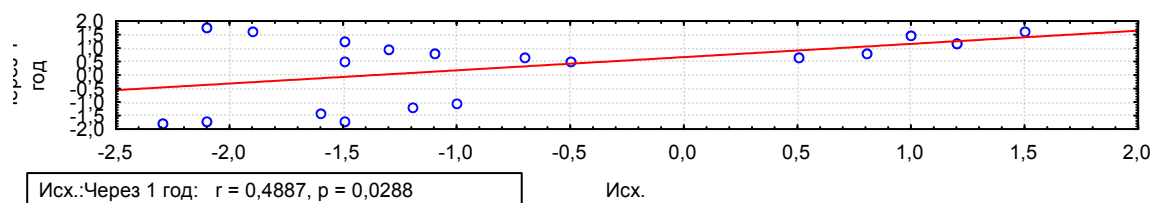


Рисунок 3. Сравнение состояния МПК исходного/ через год у женщин I группы.



У женщин II группы исходный уровень МПК (СО) составлял $-1,19 \pm 1,3$ [1,8; -2,8] (рис. 4). После терапии в течение 6 месяцев оценена МПК через год от начала лечения уровень МПК (СО) составлял $-1,6 \pm 1,27$ [1,5; -3,5] (рис. 5). Выявлено значительное снижение МПК: $r = 0,98$, $p < 0,001$ (рис. 6)

Рисунок 4. Исходное состояние МПК у женщин II группы

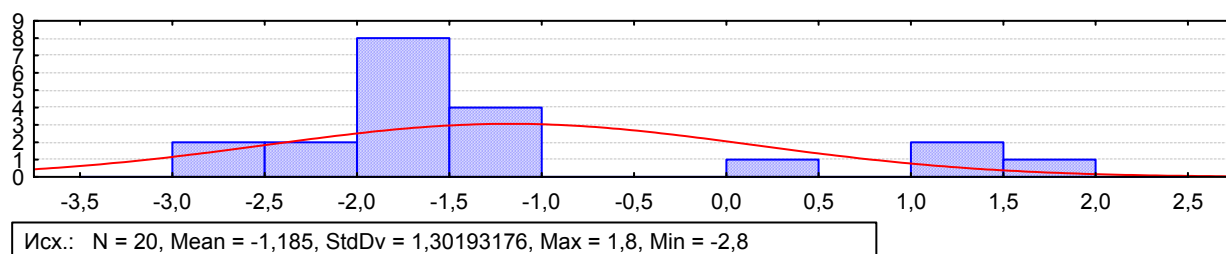


Рисунок 5. Состояние МПК через 1 год у женщин II группы

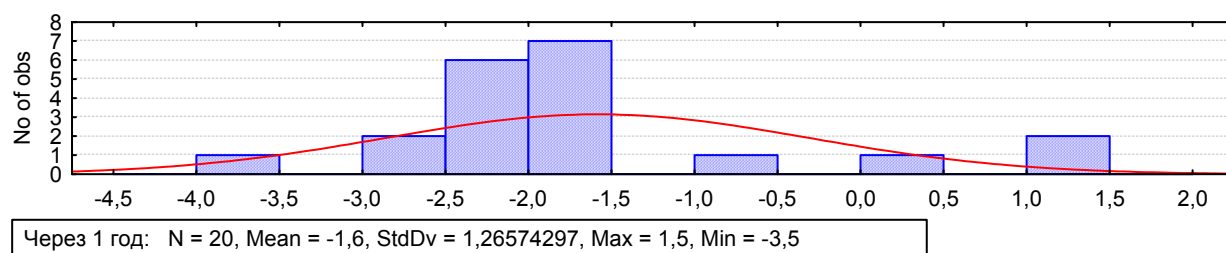
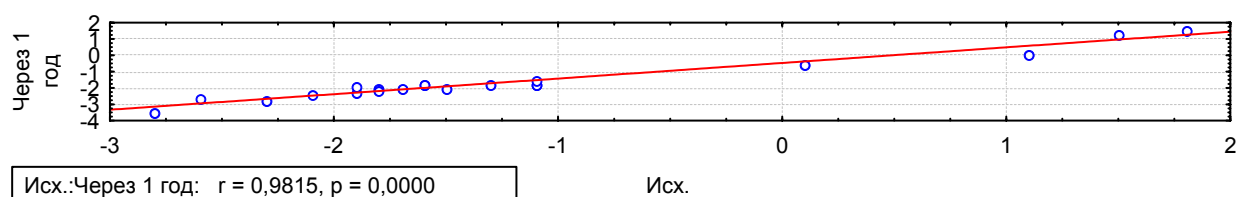


Рисунок 6. Сравнение состояния МПК исходного/ через год у женщин II группы



У женщин III группы исходный уровень МПК (СО) составлял $-0,66 \pm 1,12$ [1,3; -2,5] (рис. 7). После терапии в течение 6 месяцев оценена МПК через год от начала лечения уровень МПК (СО) составлял $-0,97 \pm 1,11$ [1,3; -2,5] (рис. 8). Выявлено значительное снижение МПК: $r = 0,98$, $p < 0,001$ (рис. 9)

Рисунок 7. Исходное состояние МПК у женщин III группы

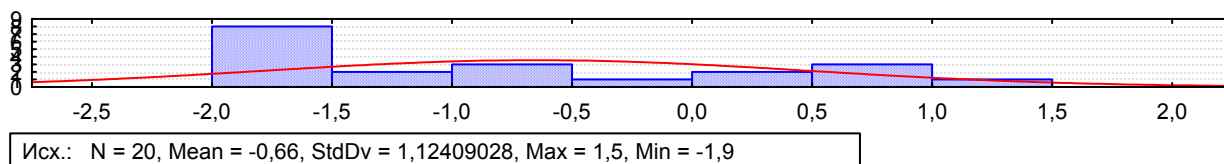


Рисунок 8. Состояние МПК через 1 год у женщин III группы

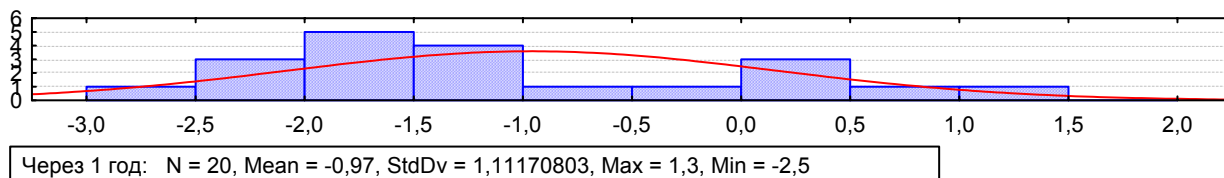
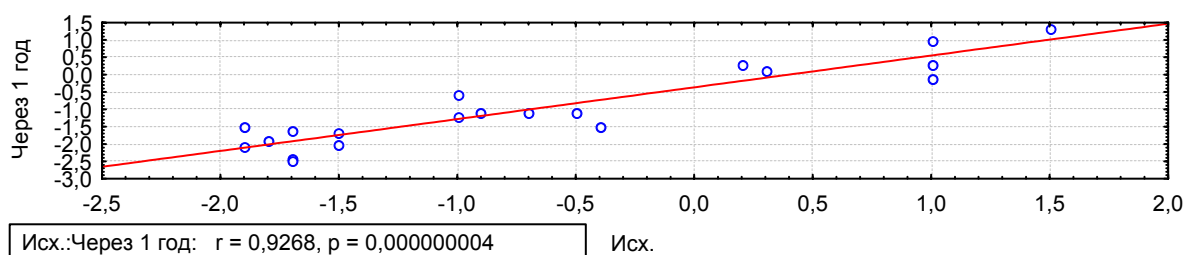


Рисунок 9. Сравнение состояния МПК исходного/ через год у женщин III группы



У женщин IV группы исходный уровень МПК (CO) составлял $0,65 \pm 1,21$ [1,23; -1,5] (рис. 10). Оценена МПК через год наблюдения: МПК (CO) составляла $-0,24 \pm 1,14$ [1,8; -2,0] (рис. 11). Не выявлено изменение МПК: $r = 0,22$, $p < 0,35$ (рис. 12)

Рисунок 10. Исходное состояние МПК у женщин IV группы

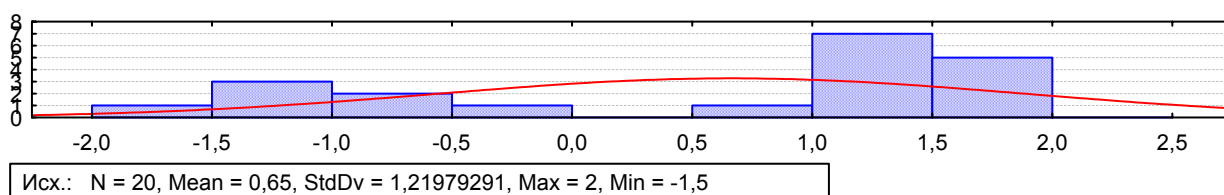


Рисунок 11. Состояние МПК через 1 год у женщин IV группы

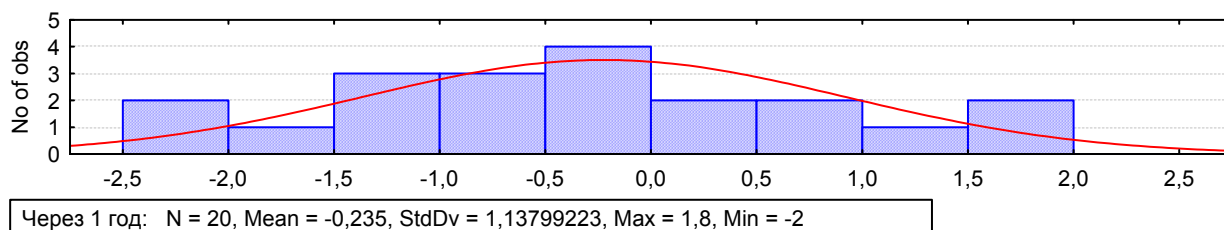
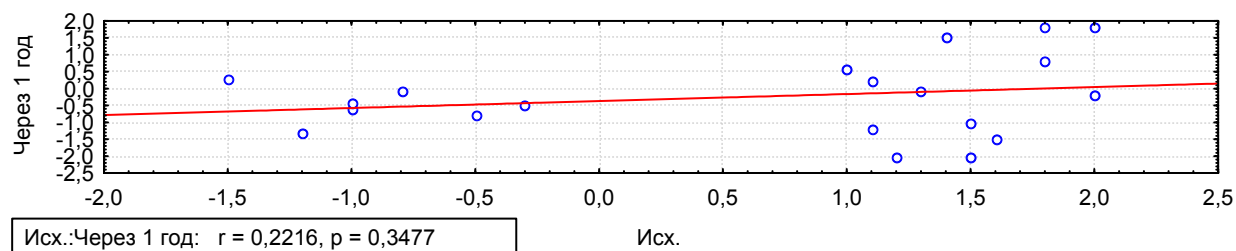


Рисунок 12. Сравнение состояния МПК исходного/ через год у женщин IV группы



Выводы. У обследованных женщин репродуктивного периода риск развития остеопороза в $32,5 \pm 6,45$ % минимален; существует высокий риск развития остеопороза в $46,25 \pm 7,5$ %; высокий риск перелома костей выявлен у $21,25 \pm 11,08$ % случаев.

На фоне гипоестрогении, обусловленной приемом гестагенов отмечается увеличение минеральной плотности кости ($p < 0,5$). Применение агонистов гонадолиберина и антагонистов гонадотропинов значительно снижает МПК ($p < 0,001$).

Женщинам с гипоестрогенией медикаментозного генеза показано проведение профилактики развития остеопороза.

Литература.

1. Клинические рекомендации: Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. проф. Л.И.Беневоленской и проф. О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 171.
2. Лазебник Л. Б., Маличенко С. Б. Остеопороз. Методическое руководство. М., 1997 О.М. Медикаментозные методы лечения остеопороза. Consilium-medicum, 2005; N 1, Том 07.
3. Лесняк О.М. Остеопороз позвоночника. Consilium-medicum, 2004; N 8, Том 06.
4. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России. Остеопороз и остеопатии 1999; 3: 2-6
5. Рожинская Л.Я. Постменопаузальный и сенильный остеопороз: современные возможности диагностики, профилактики и лечения. Consilium-medicum, 2003; N 12, Том 05.
6. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
7. Роузвиз Сильвия К. Гинекология (под ред Э.К. Айламазяна). М.: МЕДпресс-информ, 2004

8. Юреньева Д.Б. препарат кальцитонина в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза (клиническая лекция) // *Consilium-medicum, Гинекология*, 2004; N 4, Том 06.